ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 N° 44

L'INFECTION BRUCELLIQUE CHEZ LES VÉTÉRINAIRES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

FIGARD Yves, Alphonse, Robert

Né le 19 Juillet 1945 à QUINGEY (Doubs)

JURY :

Président : **M. ARMENGAUD,** Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : **M. SAURAT,** Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. LAUTIÉ, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Imp. COOPÉRATIVE - Montauban

L'INFECTION BRUCELLIQUE CHEZ LES VÉTÉRINAIRES

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0063

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 N° 44

L'INFECTION BRUCELLIQUE CHEZ LES VÉTÉRINAIRES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

FIGARD Yves, Alphonse, Robert

Né le 19 Juillet 1945 à QUINGEY (Doubs)

JURY :

Président : **M. ARMENGAUD,** Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : **M. SAURAT,** Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. LAUTIÉ, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : Monsieur FLORIO

Directeurs Honoraires : Monsieur PONS,
Monsieur DARRASPEN

Professeur Honoraire : Monsieur LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie

Professeur titulaire .. .. MM. GODFRAIN
Maître assistant .. .. Mme BURGAT-SACAZE
Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie biologiques et médicales

Professeur titulaire .. .. MM. RICO
Maître assistant agrégé .. .. LORGUE
Physique biologique et médicale - Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des animaux domestiques

Professeur titulaire .. .. PAVAUX
Anatomie descriptive - Extérieur - Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique

Professeur titulaire .. .. RUCKEBUSCH
Maître assistant agrégé .. .. FARGEAS
Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie pathologique

Professeur titulaire .. .. VAN HAVERBEKE
Maître de Conférences, non chef de service, Professeur sans chaire. .. .. CABANIE
Histologie - Embryologie - Anatomie pathologique.

Chaire d'Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale

Professeur titulaire .. .. LABIE
Maître assistant .. .. EECKHOUTTE
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies parasitaires

Professeur titulaire .. .. BRIZARD
Maître assistant .. .. DORCHIES
Zoologie appliquée. Parasitologie externe. Parasitologie interne. Clinique.

Chaire de Sémiologie et Pathologie médicale des équides et carnivores

Professeur titulaire .. .. FLORIO
Maître de conférences, non chef de service, Professeur sans chaire .. .. LESCURE
Maître assistant .. .. GUELFI
Sémiologie et Pathologie médicale des équidés et des carnivores. Législatoin vétérinaire et déontologie. Clinique.

Chaire de Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour

Professeur titulaire .. .. TOURNUT
Maître de conférences, non chef de service, Professeur sans chaire .. .. ESPINASSE
Sémiologie et Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour. Clinique. Clinique ambulatoire.

Chaire de Pathologie chirurgicale

Professeur titulaire .. .. N .....
Maître de conférences, chef de service .. CAZIEUX
Propédeutique et Sémiologie chirurgicale. Technique chirurgicale. Pathologie chirurgicale. Podologie. Clinique.

Chaire de Pathologie de la reproduction

Professeur titulaire .. .. BERTHELON
Maître de conférences, non chef de service, Professeur sans chaire. .. .. ROYAL
Sémiologie et propédeutique. Pathologie de la reproduction. Obstétrique. Clinique.

Chaire de Maladies contagieuses - Zoonose - Législation sanitaire

Professeur titulaire	SAURAT
Maître assistant	CHANTAL

Maladies contagieuses. Zoonoses. Législation sanitaire.

Chaire de Pathologie générale - Microbiologie - Immunologie

Professeur titulaire	LAUTIE

Microbiologie. Immunologie. Pathologie générale.

Chaire de Zootechnie et Economie rurale

Professeur titulaire	QUEINNEC
Maître assistant	DARRE

Ethnologie. Génétique appliquée. Hygiène générale. Zootechnie. Elevage. Economie générale et des productions animales

Chaire d'alimentation

Professeur titulaire	FALIU
Maître assistant agrégé	GRIESS

Botanique appliquée et Bromatologie. Agronomie. Alimentation.

Cours complémentaires - Charges d'enseignement

Antibiothérapie des maladies infectieuses ..	MONNIER
Aspect médical des zoonoses	ARMENGAUD
Energétique	LABOUCHE
Initiation à l'information biomédicale	FERNET
Agronomie	COMBRET
Métabolismes	RAYNAUD

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibérations de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MA GRAND-MERE,

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS,

A MON EPOUSE,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur ARMENGAUD

Professeur à l'Université Paul-Sabatié de Toulouse

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse. Hommage très respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur SAURAT

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a conseillé dans la réalisation de ce travail. Qu'il veuille bien recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude pour sa bienveillante compréhension.

Monsieur le Professeur LAUTIÉ

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Que nous remercions pour l'honneur qu'il nous a fait d'avoir bien voulu accepter de juger notre travail. Respectueux hommage.

à Mademoiselle Marie-France GÉRAL

Docteur en Médecine

Grâce à qui nous avons pu édifier ce travail et que nous remercions très sincèrement d'avoir mis à notre disposition les résultats de ses travaux.

INTRODUCTION

« It has always been recognised that the veterinary profession are subject to the risk of contracting brucellosis to a far greater degree than any other profession or occupation ».

KEHL W.R. (17)

« Tous les vétérinaires français ont été ou seront brucelliques. L'inconvénient est que la brucellose prend chez eux une forme inapparente, sans signes cliniques et qui, ne pouvant être mise en évidence que par des examens de laboratoire, évolue sournoisement, à bas bruit, vers cette « patraquerie » brucellique dont ils ne se remettent jamais ».

Pr. G. RENOUX.

Anthropozoonose majeure, la Brucellose se manifeste surtout chez ceux qui sont en contact avec les animaux infectés et, en particulier, le vétérinaire. La Brucellose bovine existe dans tous les départements français et un grand nombre de nos vaches sont porteuses de Brucelles : dans la pratique rurale, le vétérinaire est en contact quasi quotidien avec le germe. On connaît d'autre part le tropisme génital des Brucelles chez les femelles domestiques, la fréquence des avortements et rétentions placentaires occasionnés par la maladie, toutes choses qui vont amener l'intervention du vétérinaire. On conçoit donc l'étroitesse du contact entre les matières virulentes et l'organisme réceptif.

Toutes les variétés de Brucelles peuvent infecter l'homme : abortus, melitensis, suis, intermedia (35). Nous constaterons cependant que Brucella abortus est la principale responsable des infections dans la profession.

Dans cette étude, nous chercherons à déterminer quelles sont les sources de contamination pour le vétérinaire et les modalités de celle-ci. Puis, à la faveur de différentes études systématiques qui ont été faites, nous envisagerons, dans un deuxième chapitre, l'épidémiologie de l'infection brucellique, infection qui ne coïncide pas toujours avec la Brucellose maladie, ce qui fera l'objet de notre troisième partie. En examinant ensuite la prophylaxie et le traitement, nous tenterons de voir s'il est possible de réduire le tribut que la profession vétérinaire, plus que toute autre, paye chaque année à la Brucellose.

LA CONTAMINATION

Comment le vétérinaire contracte-t-il la brucellose ? Les modes de transmission sont nombreux car il existe un grand nombre de matières virulentes variées et de voies possibles de pénétration. La résistance du germe varie également selon la nature du milieu dans lequel il se trouve.

Dans ce chapitre, nous envisagerons tout d'abord des généralités sur la contamination humaine, puis à partir de ces données, nous chercherons comment elle se produit chez le vétérinaire.

I) DONNEES GENERALES SUR LA CONTAMINATION

1) LES MATIÈRES VIRULENTES.

Les principales sont constituées par les poussières de l'air, l'eau, les viandes, le cuir et la laine, ainsi que les sécrétions et excrétions diverses. un rôle primordial est joué par les produits d'excrétion mammaire d'une part et les produits d'excrétion génitale d'autre part.

a) Les produits d'excrétion génitale.

Le placenta, les eaux fœtales, l'avorton et toutes les sécrétions génitales d'une vache infectée contiennent des quantités énormes de brucelles virulentes (33). Les brucelles possèdent en effet un tropisme génital tel que même en dehors de la période de parturation, les sécrétions peuvent contenir des germes virulents. PILET et BOURDON citent le cas de brucelles mises en évidence dans le mucus vaginal de chèvres plusieurs semaines avant la mise bas et même chez des femelles non fécondées. RENOUX et PHILIPPON ont mis en évidence qu'après le part, l'excrétion des germes peut durer plusieurs semaines, voire même plusieurs mois selon les individus considérés.

En ce qui concerne les sécrétions séminales, il apparaît que le mâle, malgré les quelques localisations testiculaires de la maladie, n'en soit guère qu'un vecteur passif par souillure des muqueuses.

b) Le lait et ses dérivés.

Selon les auteurs, 22 à 62 % des vaches dont la séro-agglutination de WRIGHT est positive, excrètent des germes dans leur lait.

KLIMMBER (18) estime que 50 à 70 % des vaches avorteuses éliminent des brucelles dans leur lait.

La présence de ces micro-organismes dans le lait des vaches infectées est non seulement inconstante, mais également variable quant à leur quantité. Le nombre de bactéries ainsi éliminées peut passer de quelques unités par ml à un nombre très important (50.000 selon KLIMMER). Cette élimination peut durer plusieurs années après l'avortement, mais de façon discontinue.

D'après JOUBERT et GROBOT, une femelle dont le séro-diagnostic serait positif à une dilution égale ou supérieure à 1/320°, aurait toutes chances d'excréter des brucelles par son lait. En ce qui concerne les produits laitiers, nous nous contenterons de considérer grossièrement que les fromages frais, fabriqués à partir de laits non pasteurisés, peuvent contenir des brucelles, alors que celles-ci sont détruites dans les fromages affinés.

c) La viande et les produits carnés.

Les travaux de LEISTNER et ceux de WEINS (in 39) montrent que la présence de brucelles dans le muscle est non seulement rare, mais faible si elle existe. Ceci s'explique car la bactériémie est fugace dans les cas de brucellose, et celle-ci ne coïncide que rarement avec l'abattage.

Par contre, les brucelles se retrouvent dans certains gites bien connus : l'atteinte est très fréquente au niveau

des organes génitaux du bovin infecté, plus rare mais néanmoins pas exceptionnelle au niveau de la mamelle et des tissus du système réticulo-histiocytaire. LERCHE et ENTEL (in 39) mettent en évidence des germes dans la mamelle, le lait, la rate, les ganglions et le sang chez 14 % des vaches dont la séro-agglutination est positive.

d) Les autres sources de contage.

— Le cuir et la laine sont importants dans le cas du mouton, des brucelles présentes dans l'urine ou le mucus vaginal venant souiller la toison dans laquelle elles peuvent demeurer vivantes pendant 4 mois (30).

— L'urine peut, en effet, être contaminée, surtout chez les femelles où elle entraîne des brucelles présentes dans le vagin.

— Les matières fécales sont rarement infectées, mais la bactérie pourrait y persister 120 jours (CAMERIN).

— Sueurs, sécrétions nasales et expectorations n'ont qu'un rôle négligeable.

— Les suppurations des maux de garrot brucelliques du cheval contiennent, par contre, un grand nombre de bactéries vivantes et virulentes.

2) LES VOIES DE PÉNÉTRATION.

D'après BELLON (2), la voie de pénétration des germes revêt une grande importance car une même quantité de bactéries peut, selon la voie de pénétration, déterminer une infection clinique ou latente. Cet auteur considère que le même inoculum, pénétrant par la voie transcutanée, entraîne plus souvent la maladie que si cette quantité est ingérée.

a) La voie transcutanée.

Expérimentalement, il a été montré que la peau, même parfaitement saine, pouvait être traversée (BANG, HARRIS,

HUDSON et JORDAN, HARDY). Quand celle-ci présente des excoriations, c'est alors une voie de pénétration de choix.

b) La voie digestive.

Les premières parties du tube digestif seulement permettent, à travers leurs muqueuses, de laisser pénétrer le germe. Arrivées dans l'estomac, les bactéries sont détruites par l'acide chlorhydrique.

c) La voie conjonctivale.

C'est la voie de pénétration la plus fidèle expérimentalement (COTTON, BUCK, SHAW). Les yeux devront être protégés, en particulier, des éventuelles projections de matières virulentes.

d) La voie respiratoire.

Démontrée expérimentalement par SHOW, la pénétration des brucelles à travers les muqueuses respiratoires peut se produire dans les étables poussiéreuses et mal entretenues.

3) LA RÉSISTANCE DU GERME.

Les brucelles sont des micro-organismes qui résistent bien aux conditions physico-chimiques qu'elles trouvent dans le milieu extérieur. Elles sont cependant sensibles à la chaleur : dans le lait, 30 minutes à 65° C suffisent pour les tuer. Elles sont également détruites par la forte acidité, bien que PROST ait encore pu les cultiver à pH 4. Dans les viandes salées, leur nombre diminue, mais elles ne disparaissent pas. Dans le sol, Brucella melitensis peut survivre 43 à 72 jours, dans l'eau stérile 37 à 50 jours (15).

Citons quelques durées de survie données par différents auteurs :

— 49 jours dans l'urine (42).
— 78 jours dans l'urine séchée sur tissus (42).
— 5 jours dans l'eau potable (33).

— 150 jours dans l'eau fortement poluée (33).
— 75 jours dans les feces de bovidés (33).
— 120 jours dans les matières fœtales broyées (2).
— 5 mois dans le foin (2).
— 17 à 23 jours dans le sang séché (2).
— 5 jours dans le purin (2).
— 24 à 48 heures dans le fumier (2).
— 6 semaines dans les poussières de l'air (2).

La résistance et les possibilités de survie des brucelles est donc assez importante, il en découle que le mode de contamination indirecte, bien que ce ne soit pas le plus fréquent, n'est pas rare.

II) LA CONTAMINATION DANS LE CAS PARTICULIER DE LA PROFESSION VÉTÉRINAIRE

De par les actes que sa profession lui impose, le vétérinaire va s'infecter préférentiellement par certaines voies, avec une variété particulière de brucelles. Nous considèrerons tout d'abord les modalités électives de la contamination, puis examinerons l'importance prépondérante de Brucella abortus dans le contage du praticien.

1) MODALITÉS ÉLECTIVES DE LA CONTAMINATION.

La pratique de l'obstétrique amenant un contact étroit entre opérateur et parturiente constitue la principale source de contage, d'autant plus que le germe se trouve en quantité énorme dans les voies génitales de la femelle infectée. Le vétérinaire devra prendre garde tout particulièrement aux femelles qui mettent bas à terme : D'une part, il ne suspectera pas, d'emblée, une brucellose, surtout si aucune manifestation antérieure de la maladie n'a eu lieu dans l'exploitation, et d'autre part s'il s'agit d'un accouchement dystocique difficile, il aura une tendance naturelle à oublier les règles d'hygiène individuelle nécessaires pour se consacrer à son intervention.

Quand il s'agit d'un avortement, les risques de contracter la maladie sont un peu moindres, car l'avortement fait penser

au diagnostic de brucellose. S'il y a dystocie, le volume généralement plus faible du fœtus facilite souvent l'accouchement.

Le traitement chirurgical de la non délivrance constitue également une cause fréquente de contamination, surtout chez la vache. Le bras du vétérinaire est introduit dans les voies génitales jusqu'à sa naissance, permettant aussi bien une contamination par la voie transcutanée que par le biais des muqueuses digestives et respiratoires, le visage du praticien se trouvant proche de la vulve. Il n'est pas rare que les efforts expulsifs de la femelle projettent des gouttelettes de sécrétions jusque dans les yeux de l'opérateur.

Si la seringue qui le contient est manipulée sans précautions, ou à la suite d'une réaction de l'animal, un jet de vaccin B 19 peut également atteindre la muqueuse conjonctivale. C'est par contact également que va se contaminer le vétérinaire inspecteur d'abattoir appelé à manipuler les organes génitaux et la mamelle des cadavres.

L'ingestion quant à elle ne joue qu'un rôle négligeable, le praticien n'étant pas plus exposé que n'importe quel autre consommateur de denrées d'origine animale.

L'inhalation revêt une plus grande importance. PILET et BOURDON (33) citent des brucelloses transmises par des germes contenus dans les poils du petit animal de laboratoire dont on fait l'autopsie.

L'inoculation peut intervenir quand on se blesse avec un instrument souillé.

De par sa présentation et son mode d'emploi, le vaccin B 19 se prête à la contamination par inoculation : la blessure avec l'ampoule contenant le vaccin, la piqûre avec l'aiguille servant à l'injection, le jet de quelques gouttes dans un œil sont autant de possibilités de contage.

Le vétérinaire de laboratoire s'infectera par piqûre ou coupure avec ses aiguilles, pipettes ou instruments de dissection.

Considérant les modalités de la contamination sur 349 vétérinaires à sérologie positive, PILET et GORET (34) constatent que 310, soit 88 % se sont infectés au contact de bovins, 18 soit 5,15 % au contact d'ovins ou de caprins, 8 soit 0,26 % à la suite d'accidents dus au vaccin B 19, 2 soit 0,56 % par ingestion de lait et 11 soit 3,45 % ont une origine indéterminée.

Toujours selon ces auteurs, 70 % des contaminations d'origine bovine se sont effectuées au cours de délivrances manuelles, 2,9 % lors d'extraction d'avortons infectés et 27 % ne sont pas précisées.

En ce qui concerne les étudiants, les modes de contamination sont sensiblement les mêmes que chez le praticien. C'est principalement pendant les vacances scolaires que ceux-ci s'infectent. Généralement, l'élève de première et seconde année accompagne un praticien au cours de ses visites et une légitime curiosité le pousse à manipuler avortons et placentas.

L'aide en troisième année et le remplacement en quatrième vont mettre l'étudiant dans les mêmes conditions de contamination que son aîné praticien. C'est donc au cours de ces deux dernières années que les risques sont les plus importants.

En résumé, le vétérinaire en clientèle rurale est en contact quotidien avec des matières virulentes nombreuses et variées, sa main, son bras, sa bouche, ses yeux, pouvant laisser pénétrer une bactérie dont nous avons vu la résistance : cela nous montre à quel point la prophylaxie sanitaire va être difficile et explique le grand nombre de sérologies positives trouvées dans cette profession.

2) IMPORTANCE DE BRUCELLA ABORTUS DANS LA CONTAMINATION DU VÉTÉRINAIRE.

En constatant que 88 % des contaminations des praticiens français sont d'origine bovine, PILET et BOURDON (33) nous montrent à quel point la brucellose bovine est importante dans la transmission de l'infection.

NOURRAIN (28), dans une enquête effectuée en Indre-et-Loire sur une population rurale, constate que le taux d'imprégnation brucellique est de 38 % alors qu'il est de 68 % là où sévit la brucellose bovine.

Dans la profession vétérinaire, on conçoit pourquoi le plus grand nombre de contaminations sont dues à Brucella abortus si l'on considère que c'est la seule variété de brucelles à être présente sur tout le territoire français. D'autre part, les interventions obstétricales, si elles sont fréquentes chez la vache, sont rares chez la chèvre et chez la brebis (12). Or, nous avons vu que c'est le type d'intervention le plus souvent responsable de l'infection. En troisième lieu, le moindre volume de fœtus et des enveloppes chez les petits ruminants font que les règles d'hygiène sont plus faciles à mettre en pratique et que le tégument a moins de chances de se trouver souillé.

CONCLUSION

L'infection brucellique du vétérinaire est, dans la grande majorité des cas, due au contact avec le germe qui le plus souvent passe à travers le tégument, à la suite d'accouchements ou de délivrances manuelles. Brucella abortus est la principale responsable de la contamination.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION BRUCELLIQUE DU VÉTÉRINAIRE

Après avoir examiné quel est la répartition géographique des différents types de brucelles en France, nous considérerons les méthodes permettant la mise en évidence de l'infection brucellique, puis examinerons les résultats obtenus tant sur les vétérinaires français qu'étrangers.

I) RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DES DIFFÉRENTS TYPES DE BRUCELLES EN FRANCE

Quatre zones seront ainsi à distinguer (37) :

1) Une zone où domine Brucella melitensis située au sud-est de la France et qui englobe les départements des Pyrénées-Orientales, l'Aude, l'Hérault, le Gard, le Vaucluse, les Bouches-du-Rhône, la Drôme, le Var, les Alpes-Maritimes et la Corse.

2) Deux zones mixtes où coexistent Brucella abortus et Brucella melitensis.

— La première englobe grossièrement celle citée ci-dessus et comprend les départements des Basses-Pyrénées, des Hautes-Pyrénées, de l'Ariège, de la Haute-Garonne, du Gers, du Lot-et-Garonne, du Tarn, du Tarn-et-Garonne, de l'Aveyron, de la Lozère, de l'Ardèche, de la Savoie, des Hautes-Alpes et des Basses-Alpes.

— La seconde est située dans le Nord-Est de la France et englobe la Meuse, la Moselle, le Bas-Rhin, la Meurthe-et-Moselle et les Vosges.

3) Une zone à Brucella abortus constituée par tous les autres départements français.

4) Signalons d'autre part, qu'un certain nombre de foyers

de Brucella suis ont été mis en évidence sur le lièvre dans les départements de la Somme, l'Eure-et-Loir, la Haute-Marne, l'Isère et la Sarthe.

Le germe est donc présent sur tout le territoire français. Actuellement, d'après une estimation de ROUX (37), environ 15 % des vaches de notre cheptel sont infectées.

2) LES METHODES PERMETTANT DE METTRE EN EVIDENCE L'INFECTION BRUCELLIQUE CHEZ L'HOMME

Le but de celles-ci n'est pas seulement le dépistage de la maladie dans lequel elles ne serviraient qu'à confirmer une suspicion clinique, mais elles vont également permettre le dépistage de l'infection brucellique sans tenir compte de l'apparition éventuelle de symptômes de Brucellose.

Ces méthodes sont nombreuses et variées. Nous ne considèrerons ici que celles employées le plus fréquemment et qui sont au nombre de quatre : l'intradermoréaction à la mélitine, les séro-agglutinations, la réaction de fixation du complément et la réaction de COOMBS.

1) L'INTRADERMOREACTION A LA MELITINE OU REACTION DE BURNET.

Basée sur la recherche de l'état allergique du sujet, celle-ci ne doit jamais être pratiquée antérieurement au séro-diagnostic de WRIGHT car elle le rend positif et les résultats deviennent de ce fait ininterprétables (1).

a) **Technique.**

On utilise la mélitine, filtrat de culture de brucelles. Après désinfection à l'éther de la face antérieure de l'avant-bras, on injecte par la voie intra-dermique 1/10e de ml de mélitine. On doit obtenir alors une papule blanche, bien délimitée. Une injection dans les mêmes conditions de bouillon de culture sur l'avant-bras opposé servira de témoin.

b) **Interprétation des résultats.**

La réponse obtenue est tardive, la lecture ne se fait que 18 heures après l'injection. Trois phases sont à respecter : inspection, palpation, mensuration.

L'inspection, en cas de réaction positive, va permettre de constater une plaque érythémateuse, bombée, ronde ou ovale. Il existe un œdème au niveau du point d'injection. Mais il est des réactions pâles dans lesquelles l'œdème est à bords mal définis et se voit mal.

La palpation permet de constater les modifications de structure du derme, de sentir l'œdème et d'en apprécier les limites. Nous noterons, d'autre part, la douleur locale.

La mensuration des deux axes de la réaction est indispensable pour pouvoir fixer le degré de positivité. Les limites considérées sont celles de l'œdème.

L'œdème est le fait essentiel, nécessaire et suffisant (3). Un érythème sans surélévation n'est pas une réaction positive alors que l'œdème blanc en constitue une. En fonction de l'importance de celui-ci, l'échelle adoptée en médecine humaine est la suivante :

Est notée + une réaction dont les deux axes n'excèdent pas 3 mm. Si ceux-ci sont compris entre 3 et 5 mm, la réaction est notée ++, +++ s'ils sont de 5 à 7 mm et ++++ s'ils sont d'une longueur supérieure. Dans cette dernière catégorie rentre également toute réaction s'accompagnant d'incidents régionaux (lymphangite, adénomégalie) ou généraux (hyperthermie).

L'intradermoréaction de BURNET est une réaction fidèle, du fait de la longue persistance de l'allergie brucellique dans l'espèce humaine. Selon certains auteurs, les brucelles persisteraient définitivement dans l'organisme humain (3).

Nous retiendrons de la réaction de BURNET que si elle est constamment négative, nous pouvons écarter la brucellose, qu'un test positif observé au cours d'une période fébrile peut

avoir une signification diagnostique chez un sujet récemment exposé à la contamination et qu'une réaction fortement positive chez un malade suspect de brucellose chronique doit faire considérer le diagnostic comme probable.

2) LES SERO-AGGLUTINATIONS.

La méthode dite « rapide », sur lame et la méthode dite «lente » en tube sont employées.

a) **La séro-agglutination rapide, sur lame.**

Elle consiste à mettre en présence une goutte de sérum à analyser avec une goutte d'une suspension d'antigène concentré (« Antigène concentré coloré pour ring test » de l'Institut Pasteur, par exemple). La lecture s'effectue après quelques minutes.

Cette méthode donne des renseignements qualitatifs fidèles dans la majorité des cas. L'intensité, la rapidité de l'agglutinatiton ne correspondent pas toujours à une positivité des dilutions élevées, de même qu'un sérum positif sur lame peut se révéler négatif en séro-agglutination lente.

Cette méthode n'a donc qu'une valeur d'orientation (10).

b) **La séro-agglutination lente en tube ou réaction de WRIGHT.**

Mise au point en 1897 pour la recherche de la Brucellose caprine, c'est aujourd'hui la méthode la plus employée. Elle consiste à mélanger, en proportion variable, du sérum à tester et une suspension d'antigène (brucelles tuées). Dix dilutions successives sont préparées à partir de chaque sérum dans des tubes à hémolyse. La lecture est effectuée après 18 à 24 heures d'étuve à 37 °C.

Est noté 0 un tube dans lequel ne se produit aucune agglutination. Quant il existe un petit culot d'agglutinats et un éclaircissement à 50 %, le tube est noté ++. Il est noté +++ quand l'éclaircissement atteint 75 % (agglutination très nette) et ++++ pour un éclaircissement total (liquide eau de roche).

On retient au cours de lecture les clarifications dite à 50 %. Classiquement, il est considéré que sont positives les agglutinations à 50 % atteignant la dilution minima de 1/80e (3).

Actuellement, l'antigène est étalonné par rapport au sérum étalon international qui titre lui-même 1000 unités internationales (UI).

3) LA DEVIATION DU COMPLEMENT OU FIXATION DU COMPLEMENT

a) **Principe.**

Le complément, constituant normal de tout sérum, est détruit à 56 °C. Il se fixe sur tout système antigène-anticorps et provoque l'hémolyse du système globules rouges + sérum hémolytique. L'antigène est une antigène cellulaire. Le complément est constitué par un mélange de sérums de plusieurs cobayes mâles saignés alors qu'ils sont à jeûn depuis 24 h. Le système hémolytique standard comporte un sérum hémolytique standard dilué à 1 pour 1000 et des hématies de mouton. Les hématies sont sensibilisées en mélangeant des volumes égaux, préparés selon les besoins du jour, de sérum hémolytique à 1 pour 1000 et de suspension d'hématies à 2 %.

b) **Exécution de la réaction.**

Les sérums sont inactivés par chauffage de 30 minutes au bain marie à 60 °C exactement. Les réactions se font avec deux unités de complément et deux unités d'antigène : le complément sera donc préalablement titré. Les sérums sont classiquement dilués de 1/2 à 1/512.

Chaque tube contiendra 0,20 ml de la solution diluée de sérum, 0,20 ml d'antigène et 0,20 ml de complément. Après fixation au réfrigérateur (une nuit), puis 10 mn au bain marie à 37 °C, on ajoute à chaque tube 0,50 ml d'hématies sensibilisées.

c) **Interprétation des résultats.**

S'il n'y a pas d'hémolyse, c'est que le complément s'est fixé sur le système antigène-anticorps. L'addition ultérieure du système hémolytique ne permet pas de le révéler : la réaction est positive. S'il y a hémolyse, c'est que le complément est resté libre il n'y a donc pas eu formation du complexe antigène-anticorps : la réaction est négative.

Pour les médecins comme pour les vétérinaires (9 bis et 35 bis), une réaction au moins au titre de 1/4 est considérée comme positive.

4) RESULTATS COMPARATIFS OBTENUS AVEC LA SERO-AGGLUTINATION LENTE ET LA FIXATION DU COMPLEMENT.

Celles-ci constituent les deux méthodes les plus employées actuellement. Il est donc utile de comparer les résultats obtenus avec chacune d'elles, d'autant plus que si la séro-agglutination lente en tube est pratique courante en médecine humaine, la fixation du complément n'est encore qu'assez peu employée.

La comparaison entre ces deux moyens de diagnostic a pu être effectuée sur le sérum d'un certain nombre d'élèves de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse et il ressort de ces travaux les conclusions suivantes (11) :

« La séro-agglutination de WRIGHT est une bonne méthode de diagnostic, surtout au stade du dépistage.

La fixation du complément est plus fine et plus spécifique. Elle permet d'incriminer l'infection brucellique lors de taux d'agglutination à la limite de la positivité. Par ailleurs, cette méthode autorise à rattacher rétrospectivement des troubles divers à une Brucellose ancienne, car le taux des anticorps déviant le complément, continue à s'élever alors même que celui des anticorps agglutinants s'est négativé. Par con-

tre, la montée tardive des anticorps déviant le complément enlève une grande partie de la valeur de cette méthode au stade du dépistage.

On perçoit donc de quelle façon et comment ces deux méthodes se complètent heureusement : la séro agglutination de WRIGHT étant une excellente méthode de dépistage car sa positivité est précoce, la fixation du complément étant une excellente méthode de confirmation ultérieure, dans les cas douteux et les cas anciens.

Les entreprises collectives de dépistage auront toujours intérêt à les allier, ensuite à renouveler chacun de ces tests plusieurs mois plus tard ».

5) LA REACTION DE COOMBS.

Principe : faire réagir avec les agglutinines incomplètes des anticorps antiglobulines de l'espèce à laquelle elles appartiennent. Ces anticorps antiglobulines sont sans action sur les cellules normales et agglutinent les cellules ayant fixé à leurs surfaces les anticorps non agglutinants.

La technique, mise au point par WILSON et MERRIFIELD, en 1951, consiste à ajouter à l'antigène préalablement traité par le sérum suspect, un sérum antiglobulines humaines qui détermine une agglutination de l'antigène dans le cas où les anticorps incomplets se sont fixés sur lui.

L'intérêt de cette méthode réside dans le fait que les anticorps incomplets sont très durables et demeurent présents dans les sérums à un stade où les agglutinines ont depuis longtemps disparu.

En conclusion, remarquons l'intérêt de ces différentes méthodes au fur et à mesure qu'évolue la maladie : au stade du dépistage, c'est la séro-agglutination de WRIGHT qui se révèle la meilleure, puis la méthode de fixation du complément, puis l'intradermoréaction de BURNET et la réaction de COOMBS.

III) LES RESULTATS : L'INFECTION BRUCELLIQUE DU VETERINAIRE

Nous avons cherché ici à rassembler les résultats des différentes études systématiques effectuées tant en France qu'à l'étranger sur le vétérinaire et sur l'étudiant vétérinaire.

Ceci nous permettra de dégager l'importance de différents paramètres tels que le temps de pratique et la nature de l'activité professionnelle.

1) L'IMPORTANCE QUANTITATIVE DE L'INFECTION BRUCELLIQUE CHEZ LE VETERINAIRE.

a) A l'étranger.

Au département de la santé publique vétérinaire de l'Ohio, aux Etats-Unis, des étudiants vétérinaires ainsi que des praticiens furent soumis à des prélèvements de sang (40, 41). Sur 516 personnes, 53 séro-agglutinations se sont révélées positives soit 10,2%. Notons toutefois que les auteurs ont considéré comme positive la réaction avec agglutination au taux de 1/20e, limite bien inférieure à celle classiquement considérée (1/80e).

— MORSE, ALLEN et WORLEY (26), pratiquent des séro-agglutinations sur les sérums de 104 vétérinaires du Wisconsin et constatent que 39 d'entre eux, soit 38 %, présentent des agglutinines dans leur sang. Comme pour les auteurs précédents, toute réaction d'agglutination est considérée comme positive, 5 sérums seulement étaient positifs pour une dilution égale ou supérieure à 1/80e.

— En 1930, HARDY, JORDAN et BORTS (13), trouvent 5 réactions positives à des dilutions supérieures à 1/40e sur les sangs de 120 vétérinaires praticiens de l'Iowa.

— La même année, HUDDELSON et JOHNSON (16), sur les sérums de 49 praticiens du Michigan, mettent en évidence 28 réactions positives, soit 57 %.

— KEHL (17), en Grande-Bretagne, après examen de 309 sérums de vétérinaires, en décèle 196 positifs, soit 63 %.

— WILSON (45), au Congrès vétérinaire de Folkestone, en 1932, récolte puis examine les sérums de 98 vétérinaires, dont 63 sont exposés, de par leurs activités professionnelles, à l'infection, les 35 autres étant des fonctionnaires ou laborantins. Dans le premier groupe, 15 ont une séro-agglutination positive aux taux suivants : 5 à 1/20e, 5 à 1/40e, 4 à 1/80e et 1 à 1/240e.

Parmi les 35 non exposés, un seul est positif à la dilution de 1/40e.

— MacDEVITT (7), en Irlande du Nord, après avoir effectué des réactions de fixation du complément à partir des sérums de 177 vétérinaires, constate que 74 d'entre eux sont négatifs, 36 sont positifs aux dilutions de 1/8 et 1/16, 39 à 1/32 et 1/64, 25 à 1/128 et 1/256 et 3 sont positifs à 1/512. Le taux de positivité est ici très important du fait que l'auteur n'a examiné que des sérums de vétérinaires dont les commémoratifs avaient pu faire penser à une Brucellose.

— KORIM (in 29) après avoir examiné les sérums de 138 vétérinaires tchécoslovaques, constate que 28 ont une séro-agglutination de WRIGHT positive (20,3 %), 32 une fixation du complément positive (23,2 %) et 117 une intradermoréaction à la mélitine positive (84,8 %).

— HOFMANN (14) trouve 8% de séro agglutinations lentes positives sur des sérums de vétérinaires suisses examinés.

— SZABO-BIRO (in 31), en Hongrie, après avoir recueilli les sérums de 242 vétérinaires, met en évidence 30 séro-agglutinations positives, soit 13 %.

— En 1931, THOMSEN (43), se livre aux mêmes travaux sur les vétérinaires danois : parmi les 94 sérums testés, 22 sont positifs à une dilution supérieure à 1/50e.

— En 1930, KNOTH, en Allemagne, fait un prélèvement sur 107 vétérinaires et découvre 7 réactions positives à des dilutions supérieures à 1/50e. (19).

Nous constaterons que sur 1.954 sérums de vétérinaires étrangers examinés, 527, soit 27 % sont positifs. Le pourcen-

tage d'infectés est de 15,9 % aux Etats-Unis, alors qu'il est de 33,2 % en Europe où la Brucellose bovine est plus fréquente.

b) **En France.**

— RINJARD, CRUVEILHIER et LECLAINCHE, sur 20 vétérinaires en découvrent 18 négatifs, 1 avec réaction douteuse et 1 nettement positif.

— E. et M.T. LAGRANGE (21), observent que parmi 8 vétérinaires de Chartres et des environs, 4 sont positifs.

— En 1935, ROSSI (36), examine les sérums de 28 vétérinaires ayant une clientèle rurale en Bourgogne depuis plus de deux ans. Les résultats des différentes séro-agglutinations sont les suivants :

11 n'agglutinent pas ; 8 agglutinent à la dilution de 1/10e ; 3 à celle de 1/20e ; 2 à celle de 1/40e, soit 23 négatifs (82,14 %) ; 5 (soit 17,85 %) sont positifs, dont 1 à la dilution de 1/80e ; 3 à celle de 1/160e et 1 à celle de 1/640e.

Parmi les réactions négatives, l'auteur remarque deux vétérinaires exerçant dans une région très infectée, pratiquant de nombreux accouchements et délivrances manuelles sans protection du tégument et dont les sérums sont totalement négatifs. Un des sérums, positif à 1/80, était positif à 1/640 deux ans auparavant.

— A l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, GORET et ses Collaborateurs (12), ont recherché, par des séro-agglutinations lentes en tube uniquement, l'importance de l'infection brucellique chez les étudiants. 14 à 16 % des réactions étaient positives en première année, 13 à 30 % en deuxième année, 34 à 64 % en troisième année et 52 à 88 % en quatrième année.

Les taux d'agglutination trouvés sont les suivants :

— En 1958 :

6 élèves positifs sur 44 en première année :

— 3 à 1/10e

— 1 à 1/20e
— 1 à 1/160e
— 1 à 1/320e

8 élèves positifs sur 63 en seconde année :
— 1 à 1/10e
— 6 à 1/20e
— 1 à 1/80e

16 élèves positifs sur 34 en troisième année :
— 5 à 1/10e
— 3 à 1/20e
— 3 à 1/40e
— 3 à 1/80e
— 2 à 1/160e

18 élèves positifs sur 36 en quatrième année :
— 7 à 1/10e
— 2 à 1/20e
— 4 à 1/40e
— 1 à 1/80e
— 2 à 1/160e
— 2 à 1/320e

— En 1959 :

5 élèves positifs sur 30 en première année :
— 4 à 1/10e
— 1 à 1/40e

9 élèves positifs sur 30 en deuxième année :
— 2 à 1/10e
— 3 à 1/20e
— 2 à 1/40e
— 1 à 1/160e
— 1 à 1/320e

9 élèves positifs sur 14 en troisième année :
— 1 à 1/10e
— 2 à 1/20e
— 1 à 1/40e

— 2 à 1/80°
— 1 à 1/160°
— 2 à 1/320°

15 élèves positifs sur 17 en quatrième année :
— 3 à 1/10°
— 3 à 1/20°
— 2 à 1/40°
— 2 à 1/80°
— 4 à 1/160°
— 1 à 1/320°

Remarquons que les auteurs considèrent toute agglutination comme réaction positive. Pour pouvoir comparer ces résultats, il faut éliminer toutes les réactions positives à des dilutions inférieures à 1/80e. Il ne reste alors que deux réactions positives sur 74 en première année (soit 2,7 %), 3 sur 93 en deuxième année (soit 3,21 %), 10 sur 48 en troisième année (soit 20,8 %) et 12 sur 53 en quatrième année (soit 22,6 %).

— Une enquête épidémiologique fut effectuée par la suite par PILET et GORET (34), auprès des vétérinaires praticiens français : parmi 1.248 d'entre eux, pris dans 79 départements, 349 avaient une sérologie positive, soit 27,8 %.

— A partir de 1966, une enquête fut menée sur quatre années à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Les prélèvements eurent lieu après la rentrée scolaire, en novembre ou décembre des différentes années.

Au cours de l'année scolaire 1966-1967, il a été enregistré
— en 1e année, sur 129 élèves : 0 réactions + soit 0 %
— en 2e année, sur 115 élèves : 10 réactions + soit 8,6 %
— en 3e année, sur 100 élèves : 8 réactions + soit 8 %
— en 4e année, sur 89 élèves : 26 réactions + soit 29 %

soit pour l'ensemble des étudiants : 11,5 %

Au cours de l'année scolaire 1967-1968 :
— en 1e année, sur 147 élèves : 0 réactions + soit 0 %
— en 2e année, sur 110 élèves : 3 réactions + soit 2,7 %
— en 3e année, sur 116 élèves : 14 réactions + soit 12 %

— en 4e année, sur 99 élèves : 23 réactions + soit 23,2 %

soit pour l'ensemble des étudiants : 9,5 %

Au cours de l'année scolaire 1968-1969 :

— en 1e année, sur 148 élèves : 1 réaction + soit 0,67 %
— en 2e année, sur 126 élèves : 8 réactions + soit 6,34 %
— en 3e année, sur 108 élèves : 12 réactions + soit 11 %
— en 4e année, sur 119 élèves : 21 réactions + soit 17,6 %

soit pour l'ensemble des étudiants : 8,3 %

Au cours de l'année scolaire 1969-1970 :

— en 1e année, sur 147 élèves : 1 réaction + soit 0,68 %
— en 2e année, sur 142 élèves : 4 réactions + soit 2,80 %
— en 3e année, sur 127 élèves : 14 réactions + soit 11 %
— en 4e année, sur 109 élèves : 23 réactions + soit 21 %

soit pour l'ensemble des étudiants : 8 %

La présence dans le sérum humain de plus de 100 U.I. (correspondant environ à une réaction ++ au 1/80e) signe pratiquement l'existence de Brucellose. Nous rapportons dans le tableau 1 le nombre de sérums dont les agglutinations atteignent ou dépassent ce taux.

TABLEAU 1

Taux d'agglutination des sérums des élèves de l'Ecole de Toulouse.

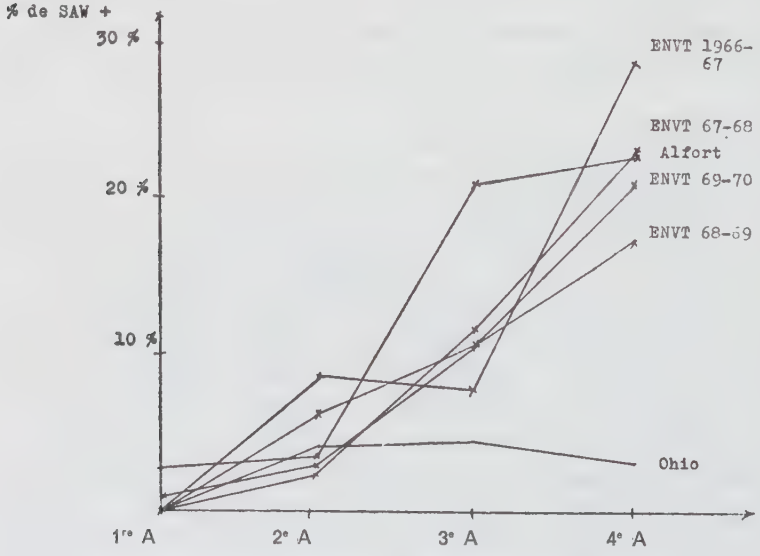
Taux d'agglutination	nombre de séro-agglutinations +			
	1966 / 1967	1967 / 1968	1968 / 1969	1969 / 1970
120 U.I. (1/80)	15	17	13	13
240 U.I. (1/160)	18	4	7	7
480 U.I. (1/320)	10	10	6	15
1000 U.I. (1/640)	1	3	7	4
2000 U.I. (1/1280)	0	3	7	3
4000 U.I. (1/2560)	0	3	2	0

Ces chiffres nous montrent l'importance de la Brucellose dans la profession vétérinaire. Considérant les seuls élèves de quatrième année de l'Ecole de Toulouse, on constate qu'en quatre ans, sur 416 élèves, 93 ont présenté une sérologie positive à un titre supérieur ou égale à 120 U.I., soit un taux de 22,3 %. C'est dire pratiquement qu'au cours de ses quatre années d'études, l'élève vétérinaire a environ une chance sur quatre de contracter la Brucellose.

2) INFLUENCE DU TEMPS DE PRATIQUE

a) **Chez les étudiants.**

Nous avons vu que le nombre des étudiants infectés augmente au fur et à mesure des années d'étude. SCHNURREMBERGER (41), en surveillant les sérologies d'une classe de 60 élèves, ne trouve pas d'infectés en première année, en trouve 4 % en 2e ; 4,2 % en 3e et 3,3 % en 4e. Nous constaterons cette progression en rassemblant ces résultats dans un graphique. Celle-ci se conçoit aisément, les possibilités de contamination augmentant à mesure que les études, donc la pratique, s'avancent.

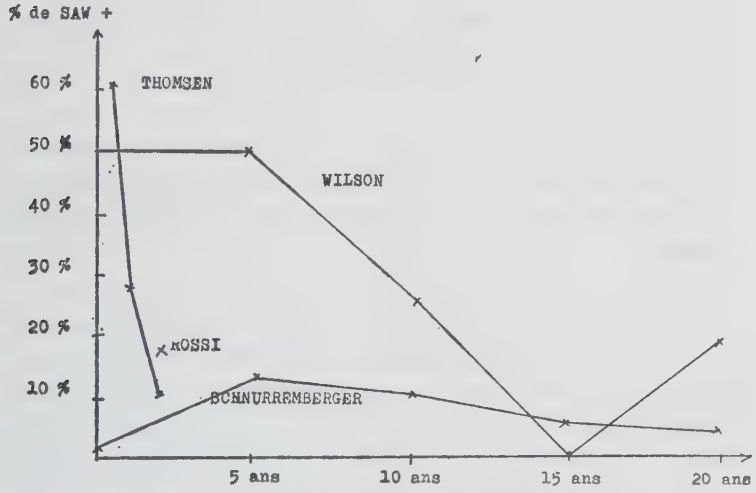


Evolution du pourcentage des étudiants infectés en fonction de leur année d'étude.
(E.N.V.T. = Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse)

Cette courbe chez les étudiants nous permet de constater le parallélisme entre l'apparition des anticorps dans le sérum et l'activité professionnelle.

b) **Chez les vétérinaires praticiens**

Comme nous l'avons fait pour les étudiants vétérinaires, nous rassemblons les résultats obtenus chez les praticiens sur un graphique.



Evolution du pourcentage de praticiens infectés en fonction du temps de pratique

Contrairement à la courbe précédente, celle-ci nous montre que le pourcentage des réactions positives diminue au fur et à mesure de la pratique. Ceci vient du fait que les résultats obtenus l'ont été par séro-agglutination. Dans le sérum d'un individu infecté, les agglutinines décroissent et vont même jusqu'à disparaître avec le temps.

Les résultats sont très différent avec la réaction de COOMBS : ainsi, MacDEVITT (7) trouve 36,8 % de sérums positifs sur les vétérinaires de 20 à 29 ans, 69,7 % sur ceux de 30 à 39 ans, 75 % sur ceux de 40 à 49 ans et 80 % sur ceux de plus de 50 ans. La courbe est ici en progression continue, les chances d'infection et de réinfection augmentant en même temps que la pratique.

3) INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE.

Les aspects très différents de l'activité dans la profession vétérinaire font que tous ne vont pas se trouver exposés à l'infection brucellique de la même manière.

— WILSON (45), distingue deux groupes parmi les vétérinaires qu'il examine. Dans le premier, il réunit les praticiens ruraux et les inspecteurs des viandes, groupe dans lequel il trouve 23,8 % de réactions positives.

Dans le second groupe sont considérés les vétérinaires employés dans l'administration, les retraités et les employés de laboratoire. Parmi ces derniers, il trouve 3,1 % de réactions positives.

— SCHNURREMBERGER (41) considère également les pourcentages de positivité en fonction de la nature de la clientèle. Ainsi, sur 149 prélèvements de vétérinaires à clientèle mixte, il trouve 17,4 % de réactions positives ; il en trouve sur 84, 10,7 % en clientèle rurale, 8,9 % sur 78 en clientèle canine, 9,9 % parmi 81 praticiens à activités professionnelles diverses et 1,5 % sur 124 étudiants. La différence relevée ici entre les pourcentages des clientèles mixtes et rurales est assez surprenante car c'est, en principe, le vétérinaire de clientèle rurale qui est le plus exposé. L'auteur ne donne pas de renseignements suffisemment précis sur sa population pour que ce fait puisse être expliqué.

— MacDEVITT (7) distingue lui aussi praticiens et fonctionnaires pour ses réactions de fixation du complément. Pour les titres de 0 à 1/4, il trouve 29 praticiens et 45 fonctionnaires. Il trouve 23 praticiens et 13 fonctionnaires pour les titres de 1/8° et 1/16°, 30 praticiens et 9 fonctionnaires pour ceux de 1/32° et 1/64°, 22 praticiens et 3 fonctionnaires pour ceux de 1/128° et 1/256° et 3 praticiens et 0 fonctionnaire pour le titre de 1/512°.

Ces quelques études nous montrent que ce sont les vétérinaires des clientèles rurales et mixtes qui sont le plus souvent infectés de Brucellose, alors que l'infection est beaucoup plus rare chez les autres membres de la profession.

—o—

CONCLUSION

Si nous totalisons les sérums des vétérinaires et étudiants vétérinaires examinés tant en France qu'à l'étranger, on constate que sur 5.457, 1.141 soit 20,8 % sont positifs. Pour les pays étrangers, sur les 1.954 sérums cités, 527 soit 27% se sont révélés positifs, alors qu'en France, sur 3.503, 614 soit 17,5 % sont positifs. Mais en France, nous avons surtout considéré des étudiants et les faibles pourcentages obtenus pour les élèves de première et seconde année font baisser notre total.

L'infection brucellique, très répandue en France sur le bétail, est donc fréquente chez les vétérinaires, des examens de laboratoire appropriés montrent le grand nombre de praticiens infectés.

—o—

EPIDEMIOLOGIE DE LA BRUCELLOSE MALADIE CHEZ LE VETERINAIRE

Si l'infection brucellique est extrêmement fréquente chez le vétérinaire, il n'en est heureusement pas de même de la morbidité. Celle-ci varie en fonction de la virulence des souches, la sensibilité de l'organisme et le nombre de germes inoculés (2).

Si Brucella melitensis provoque souvent la maladie, Brucella suis est, en règle générale, moins pathogène et Brucella abortus encore moins. NICOLLE et CONSEIL (27) ont injecté la dose massive de un milliard de Brucella par voie sous-cutanée à deux volontaires, sans que ceux-ci présentent le moindre symptôme.

Après un aperçu des manifestations cliniques de la Brucellose chez l'homme, nous étudierons son épidémiologie chez le vétérinaire, ce qui nous permettra de mettre en évidence l'importance des Brucelloses latentes ou inapparentes dans cette profession.

1) LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA BRUCELLOSE CHEZ L'HOMME.

Chez l'homme, la Brucellose se manifeste sous forme de septicémie lymphangitique subaiguë avec une remarquable tendance au passage à la chronicité. Les localisations viscérales sont fréquentes, le germe se confinant dans un viscère particulier.

L'organisme crée une allergie, quelquefois mise en évidence par des manifestations cutanées quand il se trouve au contact avec la Brucelle.

Il existe trois phases de la maladie : septicémique, viscérale et chronique.

1) LA PHASE SEPTICEMIQUE.

Elle se manifeste par une fièvre isolée de plus de 5 jours, continue ou non. Elle est irrégulière, l'amplitude de ses oscillations variant considérablement selon les cas. Malgré son intensité, elle est bien tolérée par le malade dont l'état général n'est guère altéré. La Brucellose est la seule affection dans laquelle un malade peut vaquer à ses occupations avec une hyperthermie de 40 °C (1). Le sommeil est conservé, l'appétit généralement bon. Par contre, les sueurs sont très abondantes et leur odeur est particulièrement forte. La moiteur de tout le corps du malade est persistante, ses draps doivent être changés plusieurs fois par nuit. A ces symptômes se surajoutent des myalgies et arthralgies de manière inconstante. Au niveau des articulations, la douleur est mobile et fugace avec parfois fluxion articulaire analogue à un rhumatisme articulaire aigu.

On note parfois une sciatique tronquée haute, la douleur sacro-iliaque s'arrêtant au pli de la fesse.

Citons la relative fréquence du lumbago aigu et de la douleur au niveau des articulations sterno-costales dans cette maladie.

La phase septicémique se traduit donc par une fièvre isolée, irrégulière, sudoroalgique. Celle-ci peut s'accompagner d'adénomégalie et splénomégalie.

A ce stade, le diagnostic sera basé sur les commémoratifs, l'examen sérologique (la séro-agglutination n'est jamais positive avant 10 jours), l'hémoculture et pourra être orienté par l'hémogramme : celui-ci va mettre en évidence une leucopénie (5000 leucocytes par mm3) avec 40 % de polynucléaires neutrophyles au lieu de 67 normalement et 60% de lymphocytes et monocytes au lieu de 33.

C'est pendant cette phase que le traitement se révèle le meilleur, pour peu que le diagnostic ait été établi.

2) LE STADE VISCERAL.

Celui-ci fait suite à la phase septicémique dans la mesure

où celle-ci a été négligée ou mal traitée ou apparaît après une période de maladie latente.

Deux manifestations sont alors enregistrées : la fièvre et une douleur viscérale localisée. Certains symptômes sont dans ce cas évocateurs, d'autres le sont moins. Parmi les signes évocateurs, citons les localisations au niveau des testicules, des os, des articulations et des nerfs.

L'orchyépididymite brucellique, très douloureuse, s'accompagne d'un œdème du scrotum. Traitée, elle guérit sans séquelles.

Les signes ostéo-articulaires se traduisent par de la fièvre et une monoarthrite des grosses articulations, telles que celle de la hanche ou l'articulatiton sacro-iliaque. Au niveau des vertèbres et des genoux, on constate une douleur peu fluxionnaire.

Parmi les signes neurologiques, citons des méningites, des paralysies ou des psychoses.

En dehors de ces symptômes, d'autres peuvent exister qui ne sont pas évocateurs de la Brucellose : ainsi l'ictère, la bronchite, la pneumonie, la pleurésie, la cystite, la pyélonéphrite, etc...

A ce stade, après avoir orienté le diagnostic à l'aide d'un hémogramme. il sera confirmé par hémoculture, séro-agglutination et fixation du complément.

Le traitement ici devra être plus long que pour la première phase et mieux poursuivi.

3) LA BRUCELLOSE CHRONIQUE.

Ici, la fièvre a disparu. La maladie s'est localisée pour donner naissance à une viscèropathie chronique. C'est alors que l'hémoculture et même la séro-agglutination de WRIGHT sont devenus négatifs. Par contre, l'intradermoréaction de BURNET et la réaction de fixation du complément restent positives.

Les antibiotiques sont inefficaces, le traitement est basé sur l'antigénothérapie associée à une médication symptomatique.

4) L'ALLERGIE.

Celle-ci est fréquente chez le vétérinaire et se manifeste par des réactions cutanées, surtout au niveau du bras et de l'avant-bras, après une intervention obstétricale sur un animal infecté.

Le sujet allergique est traité à l'aide de doses croissantes de mélitine.

5) LES DIFFERENTES FORMES DE GRAVITE.

a) **Les formes bénignes.**

Il s'agit d'une Brucellose latente ou inapparente. L'affection peut rester une maladie sérologique pure (forme inapparente), mais peut également se révéler tôt ou tard (forme latente). L'inconvénient est qu'il reste impossible de déterminer si un sujet à sérologie positive ne fera qu'une maladie inapparente ou si celle-ci va se révéler un jour ou l'autre.

b) **Les formes graves.**

Elles apparaissent si le germe est très virulent, l'inoculum important ou si le terrain est particulièrement réceptif.

Sans traitement, il se déclare une Brucellose polyviscérale maligne qui peut amener la mort par endocardite.

2) EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE CHEZ LE VETERINAIRE.

Chez les vétérinaires infectés de Brucellose, nous allons considérer ceux qui ont présenté des symptômes, la nature de ceux-ci et les taux d'agglutination observés.

1) LA MORBIDITE A L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE.

Nous diviserons cette étude en deux parties : la première porte sur les années scolaires 1966-1967 et 1967-1968 et est décrite dans l'article de GERAL, LASSERRE, SAURAT, LAUTIE et CHANTAL (10) ; la seconde porte sur les deux années suivantes.

a) **Pour les années scolaires 1966-1967 et 1967-1968.**

Pour ces deux années et compte tenu des élèves positifs sérologiquement plusieurs fois consécutives, nous avons vu dans le chapitre précédent que 75 élèves présentaient un séro-diagnostic positif. Parmi ceux-ci, les auteurs n'ont constaté que 17 manifestations de Brucellose clinique que nous allons numéroter de 1 à 17.

Les taux d'agglutination pour ces élèves sont rassemblés dans le tableau 2.

TABLEAU 2

Elèves brucelliques	Taux d'agglutination	
	Avril 1967	Janvier 1968
1	0	1/1280
2	1/160	1/20
3	1/320	1/20
4	0	1/640
5	0	1/1280
6	1/320	1/80
7	1/320	1/160
8	0	1/320
9	0	1/320
10	0	1/2560
11	0	1/2560
12	1/160	
13	1/160	
14	1/160	
15	1/320	
16	1/320	
17	1/640	

Les élèves désignés entre les numéros 12 et 17 inclus terminaient leurs études en juin 1967 et n'ont pu faire l'objet de nouvelles analyses en 1968.

Nous ne considérons ici que des élèves dont l'état clinique a nécessité une thérapeutique, une immobilisatiotn, voire une hospitalisation.

Pour ces 17 sujets, nous constatons que les manifestations cliniques de la maladie coïncident toujours avec des taux d'agglutination égaux ou supérieurs à 1/160 (240 U.I.).

Dans plusieurs cas, les auteurs ont pu assister à la progression des anticorps, en accord avec la clinique, ou enregistrer une nouvelle ascension de ceux-ci après l'arrêt du traitement, « signant l'évolution d'un foyer infectieux non atteint par les antibiotiques ».

Quatre exemples particulièrement frappants ont pu être suivis :

Elève N° 5 (3e année)

— avril 1967 : sérologie négative.

— mars 1968 : sérologie positive au 1/1280° : asthénie, fièvre vespérale, sueurs profuses, altération de l'état général.

Elève N° 4 (3e année).

— avril 1967 : sérologie négative.

— novembre 1967 : hyperthermie, sueurs profuses, asthénie et orchy-épididymite signent la phase aiguë de la Brucellose. La vitesse de sédimentation est accélérée. L'hémogramme révèle une neutropénie et une monocytose, la séro-agglutination de WRIGHT est positive à 1/640°,

— mai 1968 : sérologie positive à 1/80° après traitement et guérison clinique.

Elève N° 10 (4e année).

— avril 1967 : sérologie négative,

— novembre 1967 : asthénie, amaigrissement. L'agglutina-

tion est positive à 1/1260°. Après traitement antibiotique, les signes cliniques régressent puis disparaissent.

— mars 1968 : sérologie positive à 1/80°. Pas de symptômes.

Elève N° 9 (4° année).

— mai 1967 : sérologie négative.

— octobre 1967 : asthénie, douleurs articulaires. Le sérodiagnostic est positif à 1/320° (++++).

— novembre 1967 : aggravation des troubles cliniques, sérologie positive à 1/320°. Une thérapeutique antibiotique est instaurée, les symptômes disparaissent.

Sur les autres élèves, les manifestations cliniques furent celles d'une fièvre sudoro-algique, avec apparition de douleurs de type myalgie, arthralgie, ostalgies associées à des céphalées et de l'asthénie.

Chez certains sujets sont apparus des symptômes évocateurs : manifestations génitales et glandulaires telles que des orchy-épididymites, manifestations osseuses et articulaires qui ont toutes guéri sans séquelles. Chez d'autres élèves, on a observé des manifestations urticariennes localisées aux mains et aux avant-bras, signe sans doute de l'allergie vis-à-vis des Brucelles.

b) **Pour les années scolaires 1968-1969 et 1969-1970.**

Pour ces deux années et toujours compte tenu des élèves à sérologie positive plusieurs fois consécutives, 74 élèves présentaient des agglutinines dans leurs sérums à un taux de dilution égale ou supérieur à 1/80°.

Parmi ceux-ci, 15 ont présenté des symptômes de Brucellose clinique. Comme dans le cas précédent, nous allons les numéroter de 1 à 15 et consigner les taux d'agglutination dans le tableau 3.

TABLEAU 3

Elèves brucelliques	Taux d'agglutination	
	Nov. 1968	Nov. 1969
1	0	1/1280
2	1/640	1/320
3	1/160	0
4	0	1/320
5	1/640	1/40
6	1/320	1/320
7	1/160	1/40
8	0	1/320
9	1/640	0
10	1/320	1/40
11	0	1/640
12	1/1280	1/80
13	0	1/640
14	0	1/320
15	1/160	1/80

Ici encore, certains cas nous paraissent significatifs :

Elève N° 15 (3e année).

De septembre 1968 à janvier 1969, le sujet a présenté à plusieurs reprises des céphalées, des sueurs profuses, de l'asthénie et de l'inappétance. Puis ces symptômes ont disparu sans qu'aucun traitement n'ait été instauré. En novembre 1969, sa séro-agglutination était positive à 1/80°.

Elève N° 1 (3e année).

En novembre 1968, le séro diagnostic est positif au taux de 1/1280° alors que le sujet présente des céphalées et une hyperthermie avec de larges oscillations. Un traitement est instauré à l'aide de Streptomycine, Furacycline (nom déposé) et corticoïdes. Les symptômes régressent rapidement, une séro-agglutination trois mois après est positive à 50 % à la dilution de 1/80°

Elève N° 12 (4e année).

En octobre 1968, cet élève a présenté des symptômes d'as-

thénie, inappétance, fièvre et sueurs profuses. Une séro-agglutination se révèle positive à la dilution de 1/80°. Après 10 jours de traitement à l'aide de pénicilline, les symptômes régressent sans pour autant disparaître et le séro-diagnostic est positif à 1/1280°. Un nouveau traitement est instauré à l'aide, cette fois, de tétracyclines, streptomycine et corticoïdes.

En novembre 1968, un nouvel examen sanguin est positif à 100 % au 1/640°, en décembre 1968 à 1/320°, en janvier 1969 à 1/160° et après une nouvelle période de 1 mois à 1/80°. Depuis, le séro-diagnostic reste positif à 1/80° et le sujet présente des arthralgies de manière intermittente.

Elève N° 11 (4e année).

Après les vacances scolaires de 1968, le sujet présente des arthralgies, particulièrement au niveau des genoux et une fièvre intermittente. La séro-agglutination est positive à 1/1280° (++++). L'hémogramme montre 7200 leucocytes par mm3, 59 % de polynucléaires neutrophiles, 29 % de lymphocytes et 12 % de monocytes. La vitesse de sédimentation est de 13 mm la première heure et 21 mm la seconde.

Après un traitement de 30 jours à l'aide de streptomycine, tétracyclines et corticoïdes, les symptômes disparaissent. Le séro-diagnostic est positif à 1/80° (++++).

Ici encore, nous constatons que les manifestations cliniques de la maladie coïncident avec des taux d'agglutination égaux ou supérieurs à 1/160° (240 U.I). Le nombre relativement restreint de nos observations ne nous permet cependant pas de conclure qu'il existe un parallèlisme entre le taux d'agglutination et l'apparition des signes cliniques de la maladie, d'autant plus que nous allons voir plus loin qu'il existe des formes latentes ou inapparentes pour des taux égaux ou supérieurs.

Remarquons d'autre part le caractère particulier de notre population : elle est composée d'individus jeunes, le plus souvent neufs vis-à-vis de l'infection brucellique (taux négligeable de réactions positives au début de la première année), très exposés à la contagion et donc qui n'extériorisent que des for-

mes aigues. Dans ce cas, une infection massive et récente, mise en évidence par un taux d'agglutination élevé, risque fort d'aboutir à une maladie décelable cliniquement.

2) LA MORBIDITE CHEZ LES ETUDIANTS CITES DANS LES AUTRES TRAVAUX.

— Parmi les 8 réactions positives trouvées par SCHNURREMBERGER (40), un seul des élèves a présenté des symptômes avec fièvre et fatigue. Le séro-diagnostic était alors positif à 1/2560°.

— Parmi les étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (12) dont nous avons vu les sérologies ci-dessus, 7 cas de Brucellose clinique sont apparus dont 4 remontaient à plusieurs mois pour les titres de +1/10°, +1/10°, +++1/10° et +1/40°, 2 cas étaient récemment guéris cliniquement pour les titres de +1/160° et +1/320° et un cas de Brucellose évolutive.

3) LA MORBIDITE CHEZ LE VETERINAIRE PRATICIEN FRANÇAIS.

Parmi les 349 vétérinaires à sérologie positive cités par PILET et GORET (34), 152 ont présenté des symptômes de la maladie soit 43,6 % des vétérinaires infectés. Les auteurs ont signalé les formes cliniques les plus variées :

— 84 cas d'arthrites diverses.
— 12 cas de localisations musculaires.
— 11 cas d'orchytes.
— 5 cas de localisations cardiaques.
— 9 cas de localisations lombaires.
— 8 cas de localisations hépatiques.
— 5 cas de localisations pulmonaires.
— 4 cas de localisations intestinales.
— 4 cas de localisations nerveuses.
— 2 cas de localisations rénales.
— 2 cas de localisations osseuses.
— 2 cas d'abcès à l'arcade sourcillière.
— 1 cas de localisation oculaire.
— 1 cas de localisation ganglionnaire.

— 1 cas de phlébite.
— 1 avortement observé chez l'épouse d'un praticien, elle-même vétérinaire.

Parmi ces 152 malades, 68 ont présenté des rechutes dont 63 sur 310 contaminations d'origine bovine, 4 sur 18 contaminations d'origine ovine ou caprine et 1 sur 8 contaminations par le vaccin B 19.

Dans 523 cas, les auteurs signalent une affection cutanée de type allergique se rapportant le plus souvent à la Brucellose. C'est généralement le bras, l'avant-bras et la main qui en sont atteints. Chez un praticien, l'allergie se manifeste sur une petite surface cutanée de 7 à 8 cm2 de la face externe du bras gauche, le tégument demeurant intact autour de cette zone réactionnelle. Chez certains, la réaction apparaît dans les secondes qui suivent le contact, chez d'autres, elles ne se manifeste qu'une semaine après. Variable également est la durée d'évolution, la réaction pouvant disparaître en deux heures comme elle peut durer 15 jours.

L'intensité de la réaction est dans la plupart des cas faible et localisée. Parfois, cependant, elle s'accompagne de manifestations générales telles qu'arthralgies, conjonctivites, vertiges, hypotension, céphalées, nausées, fatigue et rhumatismes.

Pour la plupart, ces réactions apparaissent après exploration d'une vache infectée, mais elles ne sont généralement pas permanentes au cours de la vie professionnelle. Dans un des cas considérés, les réactions n'apparaissent que pendant une période bien déterminée de l'année. En ce qui concerne la signification de ces lésions, PILET et GORET considèrent que dans la plupart des cas, la réaction cutanée du bras exprime une allergie vis-à-vis de Brucella, mais qu'elle peut également être l'expression d'une allergie aux protéines placentaires dégradées.

Parmi les 523 cas ayant présenté ce type de manifestation, 173 seulement ont manifesté une Brucellose clinique. Les antihistaminiques employés localement ont donné de bons résultats vis-à-vis de ces phénomènes.

Dans un dernier cas enfin, les manifestation allergiques se sont révélées plus importantes : chaque fois qu'il pénètre dans une étable infectée, le vétérinaire en question présente des réactions inflammatoires pharyngées, buccales et oculaires.

3) IMPORTANCE DES BRUCELLOSES LATENTES ET INAPPARENTES.

Les séro-diagnostics systématiques entrepris chez les vétérinaires puis la recherche des symptômes de la maladie brucellique, nous montrent qu'un grand nombre de sujets infectés ne font qu'une forme latente ou inapparente de la zoonose.

Nous envisagerons successivement les formes latentes, puis les formes inapparentes, bien que cette distinction soit sujette à caution, une forme considérée comme inapparente pouvant, au bout d'un temps plus ou moins long, aboutir à une Brucellose clinique.

1) LES FORMES LATENTES.

Nous ne rangeons dans ce paragraphe que les quelques observations dans lesquelles nous avons vu apparaître des symptômes bien après avoir constaté la positivité du séro-diagnostic.

Ainsi, GORET et ses Collaborateurs (12), citent un cas où une affection clinique s'est déclarée 7 mois après le premier examen.

Dans les travaux effectués à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (10), trois exemples particulièrement intéressants sont cités par les auteurs :

— Etudiant de deuxième année :

Le séro-diagnostic effectué en avril 1967 révèle un taux de positivité de 1/160 (++). L'état général est parfait ; aucun symptôme ne peut être rattaché à ce résultat qui étonne. Un mois plus tard, sans aucun signe prémonitoire, une orchite indiscutablement brucellique (ascension du taux des agglutinines) se déclare ne cédant qu'à la thérapeutique antibiotique.

— Etudiant de quatrième année :

Positif au 1/320° en décembre 1967. Quelques symptômes banals et légers ne sont pas pris en considération.

Une aggravation nette se produit 6 mois plus tard, constituée essentiellement de manifestations ostéo-articulaires, d'asthénie, d'accès thermiques et d'amaigrissement. Le taux d'agglutinines n'a pas été, à ce moment-là, contrôlé. Une thérapeutique antibiotique amène une guérison clinique assez rapidement.

— Etudiant de troisième année :

Un séro-diagnostic, pratiqué en mai 1967 est positif au 1/320° et ne s'accompagne d'aucun signe clinique rattachable à la Brucellose. Ce n'est qu'un mois plus tard (juin 1967) que la symptomatologie classique apparaît. Une thérapeutique antibiotique est entreprise. De nombreuses rechutes, indiscutablement d'origine brucellique, ont été enregistrées chez cet élève malgré une thérapeutique énergique et consciencieusement suivie ; le taux d'agglutinine reste au 1/80°, 6 mois après l'arrêt du traitement.

2) LES FORMES INAPPARENTES.

Nous parlons de Brucellose inapparente quand une sérologie positive ne s'accompagne pas d'une affection clinique. Ces formes inapparentes sont quantitativement très importantes :

— sur les 149 étudiants toulousains à séro-diagnostic positif, 117 soit 78 % n'ont présenté aucun symptôme pour les titres suivants :

— 52 au 1/80°
— 31 au 1/160°
— 23 au 1/320°
— 6 au 1/640°
— 4 au 1/1280°
— 1 au 1/2560°

Sur les 27 étudiants d'Alfort à sérologie positive à une dilution égale ou supérieure à 1/80°, 18 ont été enregistrées sans qu'aucune manifestation clinique n'ait été observée.

De même, chez les autres auteurs : 7 Brucelloses inapparentes sur 8 sérologies positives pour SCHNURREMBERGER (40), 197 sur 349, soit 56,4 % pour PILET et GORET, 1 sur 15 pour WILSON (45). Il semble donc que les formes inapparentes soient plus fréquentes que les formes cliniques.

3) COMMENTAIRE.

Est-il permis alors de parler de Brucellose fruste ou inapparente, à clinique totalement silencieuse tant au stade de la primo-infection que dans les manifestations ultérieures ? S'agit-il de formes latentes ? Le Professeur GORET nie l'existence de ces formes latentes, arguant que dans un cas seulement, une affection clinique s'est déclarée 7 mois après le premier examen : il s'agit, pour lui, d'une surinfection car l'étudiant considéré a effectué de nombreux remplacements pendant ces 7 mois et la durée d'incubation est anormalement longue. L'auteur conclut à de « véritables infections inapparentes qui seraient peut-être à l'origine d'une immunité spontanée occulte qui est le fait des sujets qui vivent en permanence à la source du contage ».

Les auteurs toulousains, par contre, pensent qu'un taux élevé d'agglutinines peut être le précurseur à plus ou moins longue échéance d'une maladie clinique.

Ils distinguent :

— D'une part, des cas où l'infection est vraiment cliniquement muette ou se camoufle sous l'apparence d'affections banales qui n'est identifiée que par un examen de laboratoire fortuit et dont le caractère récent est révélé par un taux appréciable au séro-diagnostic de WRIGHT. Pour expliquer cette dissociation, on peut penser soit à une résistance particulière de l'organisme à l'agression, soit à une contamination par une Brucelle peu pathogène (souche B 19 par exemple), soit enfin à une contamination bénigne à faible dose, accidentelle. Dans ce cas, la symptomatologie peut être silencieuse, mais dans un certain nombre de cas, les signes généraux et fonctionnels révélés sont ceux du début de n'importe quelle maladie infectieuse : asthénie, état sub-fébril, algies diverses. D'où le

problème diagnostique, puisque l'un quelconque de ces processus peut coexister avec la Brucellose. Survenant sur un individu ayant fait une Brucellose inapparente et conservant une sérologie positive, nous voyons le risque d'étiqueter Brucellose cette maladie infectieuse. D'où la nécessité, pour assurer le diagnostic, d'effectuer deux séro-agglutinations à 15 jours d'intervalle.

— D'autre part, des cas où la maladie clinique est précédée par une phase de latence plus ou moins longue (1 à 6 mois dans les observations de l'Ecole de Toulouse). Les auteurs repoussent ici l'hypothèse de la surinfection car leurs enquêtes épidémiologiques serrées semblent leur avoir démontré qu'il n'y avait pas eu possibilité de nouveaux contacts infectants entre le moment de la sérologie positive et le déclenchement des signes cliniques.

CONCLUSION

Un vétérinaire dont le séro diagnostic de WRIGHT est positif peut donc :

— soit faire une maladie clinique ;

— soit faire une infection inapparente ;

— soit faire une infection latente.

La contamination ne suffit par pour engendrer le processus morbide, il faut un élément supplémentaire pour permettre la révélation de la maladie clinique, élément dont les différentes recherches épidémiologiques citées ne nous permettent pas de préciser la nature. Seuls le recul du temps et l'évolution permettent de distinguer une forme latente d'une forme inapparente, d'où le problème de l'opportunité d'une thérapeutique. Un traitement précoce s'avèrerait nécessaire dans une Brucellose latente, mais en n'en conçoit pas l'intérêt face à une infection totalement silencieuse et spontanément curable.

—o—

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DE LA BRUCELLOSE

Dans une première partie, nous envisagerons successivement les mesures de prophylaxie sanitaire puis médicale auxquelles le vétérinaire pourrait avoir recours. Ces mesures se révélant très insuffisantes dans l'état actuel de nos connaissances, nous examinerons ensuite les mesures prises actuellement pour l'éradication de la maladie chez le bétail.

Dans la seconde partie, nous envisagerons la thérapeutique mise en œuvre par les médecins dans les cas de Brucellose.

A) PROPHYLAXIE DE LA BRUCELLOSE.

1) LA PROPHYLAXIE SANITAIRE.

Le but de celle-ci est d'éviter la contamination, compte tenu des modalités d'infection ci-dessus envisagées.

Pour éviter la pénétration du germe par la voie digestive et conjonctivale, le vétérinaire aura soin de ne pas porter la main aux yeux ou à la bouche tout au long de ses interventions. En particulier, il s'abstiendra de fumer et n'ira pas mettre entre ses dents, moyen facile de préhension, tout objet susceptible d'être souillé, tels que les aiguilles à prise de sang, les pinces et le bistouri au cours d'une hystérotomie.

La contamination par inhalation, heureusement moins fréquente, sera difficilement évitée car elle demanderait temps, matériel et encombrement, toutes choses difficiles à réaliser dans la pratique quotidienne.

Mais, la principale précaution à prendre est la protection de la peau et des muqueuses, voies de pénétration privilégiées pour le praticien qui est appelé chaque jour à manipuler des matières virulentes. Il faudra donc porter des gants imperméables, couvrant toutes les parties de la main, du bras et de l'avant-bras.

Blouses et tabliers seront lavables et imperméables, le

port des bottes sera de rigueur. Ce matériel devra, après usage, être soigneusement désinfecté à l'aide d'une solution antiseptique (hypochlorite de sodium par exemple). Les mains et les bras de l'opérateur, après un savonnage soigneux, seront eux-mêmes désinfectés à l'aide d'eau de Javel.

Cependant et malgré toutes ces précautions, la grande diversité des voies de pénétration du germe font que l'hygiène individuelle se révèle bien souvent insuffisante. Dans le cas particulier du vétérinaire en clientèle rurale, celui-ci est en contact quasi permanent avec les Brucelles : les manœuvres obstétricales demandent souvent des efforts de traction, torsion, retournement importants auxquels ne résistent pas les manchettes du commerce trop fragiles. La grande quantité des eaux fœtales, la masse que constitue le corps du nouveau-né et les enveloppes à manipuler font que chaque partie du corps non protégée et en particulier le visage, vont se trouver souillées. Dans ce travail qui exige non seulement la force, mais également la précision et l'habileté, la contamination est obligatoire tant qu'une importante proportion du cheptel français sera brucellique.

Dans l'état sanitaire actuel de nos bovins, nous pouvons affirmer, avec le Professeur RENOUX, que tous les vétérinaires français ont été ou seront brucelliques.

2) LA PROPHYLAXIE MEDICALE.

Face à des moyens sanitaires de prévention aussi astreignants qu'insuffisants, l'idée de la vaccination s'est imposée dès 1920, date à laquelle NICOLLE et CONSEIL injectèrent aux membres de leur laboratoire de Tunis une suspension de Brucelles tuées par la chaleur.

Puis, en 1930, DUBOIS et SOLLIER (8, 9) vaccinèrent à l'aide d'une suspension de Brucella abortus, suis et melitensis tuées par la chaleur également, 109 personnes exposées.

Les résultats de ces deux expérimentations ne furent pas assez suivis pour que de solides conclusions puissent en découler.

Par contre, une expérience de vaccination en Union Soviétique fut beaucoup plus largement pratiquée. Le Vaccin utilisé

fut un vaccin vivant, préparé avec la souche Brucella abortus 19 VA, dérivé du vaccin B 19 de BUCK-COTTON.

618 personnes furent vaccinées, dont 204 étudiants vétérinaires qui côtoyaient des animaux notoirement infectés : la morbidité, chez les personnes exposées, est passée de 12,3% à 0,5 % pour les sujets vaccinés. Ainsi, en 1956, plus de 200.000 hommes (46) avaient ainsi été immunisés et pour l'ensemble de l'U.R.S.S., 3 millions de personnes étaient vaccinées en 1969 (1).

La mise en œuvre de cette prophylaxie a entraîné une diminution de 59,5 % des cas de Brucellose pour l'ensemble du pays, résultat pour le moins encourageant. Ce mode d'immunisation présente hélas le gros inconvénient de provoquer, particulièrement chez les sujets allergiques, des réactions importantes, intenses et durables. 59,2 % des sujets vaccinés par la voie sous-cutanée à la dose de 150 à 200 millions de germes ont présenté une réaction locale persistante et douloureuse.

Des essais avec un vaccin constitué par Brucella abortus tué par l'éther furent effectués aux Etats-Unis par LIVE (22, 23). L'injection sur 109 personnes a montré que 64 % d'entre elles devenaient allergiques à la mélitine. Des anticorps agglutinants apparaissent et le pouvoir séro-protecteur augmente. L'auteur considère ces indices biologiques comme des témoins valables de l'immunité.

Cependant, aucune conclusion formelle n'a pu être retirée de ces observations en raison de leur petit nombre.

Au XXIV[e] Symposium de Standardisation Biologique, qui s'est tenu à Tunis, en décembre 1968, le Professeur Jacques ROUX a présenté les premiers résultats obtenus à l'aide d'un vaccin préparé après fractionnement chimique des Brucelles. La fraction utilisée est la fraction phénol insoluble. 38 volontaires particulièrement exposés furent ainsi vaccinés. Avant de subir l'injection, la présence d'anticorps dans le sang de chacun fut recherchée par séro-agglutination lente en tube. Puis l'état allergique de chaque sujet fut exploré par injection de 0,1 ml d'une solution de 10 microgrammes par ml d'antigène phénol insoluble, avant d'effectuer la vaccination à l'aide d'une solu-

tion de 1 mg/ml dans une eau physiologique à 85 % de chlorure de sodium phéniquée à 5 pour 1000, injectée à la dose de 1 ml par la voie sous cutanée dans la zone sous-deltoïdienne du bras gauche.

Les réactions vaccinales minimes ont disparu après 3 ou 4 jours. Chaque sujet vacciné a présenté un taux minimum d'anticorps agglutinants 15 jours après l'injection.

Un an après, sur les 38 personnes vaccinées, 34 ont travaillé sur des Brucelles. Aucun cas de Brucellose n'a été observé alors que l'infection était inéluctable (ROUX).

Face à de tels résultats, il apparaît que les recherches doivent se poursuivre dans les trois voies, celle des vaccins vivants, celle des vaccins tués et celle des fractions antigéniques (1).

Quoi qu'il en soit, la vaccination humaine ne peut avoir qu'une valeur de palliatif et ne sera jamais réservée qu'aux personnes exposées parmi lesquelles le vétérinaire. La disparition de la maladie humaine est conditionnée par l'élimination des Brucelloses animales.

3) PROPHYLAXIE DE LA MALADIE ANIMALE.

C'est évidemment le meilleur moyen d'éradication de la maladie, aussi est-il utile d'examiner les mesures actuellement mises en œuvre en ce sens. Nous serons amenés à distinguer les mesures défensives à appliquer dans les élevages indemnes, des mesures offensives nécessaires pour les élevages contaminés.

a) **Les mesures défensives.**

Le propriétaire d'un troupeau sain tiendra compte du fait que l'infection est le plus souvent due à l'introduction d'un animal porteur de Brucelles dans son élevage. Il ne devra donc acheter que du bétail provenant d'une exploitation certifiée indemne ou demander un diagnostic sérologique : l'animal sera mis en quarantaine et fera l'objet de deux réactions à un mois d'intervalle. Il ne faudrait pas se contenter, comme c'est pratiquement toujours le cas actuellement, d'un séro-diagnostic de WRIGHT avant la vente. Cette réaction sérologique devrait être appliquée aussi bien aux vaches qu'aux bœufs, chevaux petits

ruminants, voire chiens et chats. L'éleveur évitera tout contact de son troupeau avec des effectifs dont l'état sanitaire est inconnu. Le taureau, bien qu'exceptionnellement vecteur de la maladie, sera l'objet de sévères examens comme c'est le cas pour les centres d'insémination artificielle.

b) **Les mesures offensives.**

Ce sont celles à appliquer dans les effectifs contaminés. Celles-ci supposent le dépistage des animaux infectés, l'élimination des réagissants, la désinfection des locaux et des bovins et la prémunition de ces derniers.

Le dépistage des animaux infectés se fera par une épreuve d'agglutination ou un diagnostic allergique. A l'heure actuelle, s'il existe moins de 20 % de réagissants, deux solutions s'offrent à l'éleveur : l'assainissement immédiat ou l'assainissement par éliminatiton différée et progressive.

Dans le premier cas, tous les réagissants sont éliminés, l'étable désinfectée. 2 mois plus tard, on effectue une prise de sang à toutes les vaches et les réagissantes sont à nouveau éliminées. Une troisième prise de sang est faite au troisième mois. Les génisses de 5 à 7 mois sont vaccinées à l'aide de la souche B 19.

Dans le second cas, nous avons recours à une chimiothérapie à l'aide de Parabortine (nom déposé), sur toute femelle de plus de 8 mois. L'étable est désinfectée, les génisses de 5 à 7 mois vaccinées. Ce traitement est instauré pendant trois mois après tout avortement ou accouchement et une prise de sang est faite tous les six mois.

S'il y a plus de 20% de réagissants, seule la deuxième méthode peut être appliquée.

La destruction des Brucelles dans les étables et dans les animaux a pour but d'éviter l'extension de la maladie chez les sujets sains. Pendant les 5 jours qui suivent le vêlage, des crayons de Parabortine seront mis en place dans la matrice. Tous les animaux autres que les bovins dont le séro-diagnostic de WRIGHT est positif doivent être éliminés de l'exploitation.

En ce qui concerne la prémunition, les trois principales souches utilisées sont les souches M, 45/20 et B 19. Les souches M et 45/20 sont très peu antigéniques mais la protection qu'elles confèrent est faible. La souche B 19 est beaucoup plus efficace, mais induit des anticorps spécifiques pendant un temps plus ou moins long. Celle-ci est universellement employée, livrée en présentation standardisée qui contient 12 milliards de germes par ml. L'arrêté ministériel du 3 juin 1966 réserve exclusivement l'emploi de ce vaccin à la prémunition éventuelle des femelles âgées de plus de 4 mois dans les cheptels atteints de Brucellose réputée contagieuse ou à la vaccination des jeunes femelles bovines âgées de 5 à 7 mois dans les exploitations atteintes de Brucellose latente ou reconnues indemnes de Brucellose.

Pour conclure, rappelons que le décret du 24 décembre 1965, ajoute à la nomenclature des maladies réputées contagieuses la Brucellose dans l'espèce bovine lorsqu'elle se manifeste du point de vue symptomatique par l'avortement.

Toutes ces mesures de prophylaxie que les impératifs économiques rendent sans doute insuffisantes, ne devraient pas moins, bien appliquées, entraîner une forte régression de la Brucellose chez nos aminaux domestiques et, par voie de conséquence, chez les vétérinaires.

B) LE TRAITEMENT.

Jusqu'en 1948, des résultats inconstants dans le traitement de la Brucellose étaient obtenus avec les sels d'acridine, les arséno-benzènes et les sulfamides. Depuis cette date, ce sont les tétracyclines et le chloramphénicol qui sont utilisés avec le plus de succès. Notons toutefois qu'ils n'ont pas le pouvoir d'entraîner l'éradication complète des Brucelles, ce qui explique la possibilité de rechutes et l'intérêt de l'antigénothérapie.

Pour RENOUX comme pour un grand nombre de médecins, le repos et un bon régime alimentaire sont la base du traitement.

1) BRUCELLOSE AIGUE.

a) **Antibiothérapie.**

— Les tétracyclines : la tétracycline, l'oxytétracycline et la chlortétracycline ont la même efficacité (3).

Les doses quotidiennes sont de 2,25 à 3 g. par jour par la voie buccale.

— Le chloramphénicol est lui aussi très efficace. La dose est de 3 g. par jour, par voie buccale. RENOUX conseille cependant de l'éviter à cause des possibilités d'accidents hématologiques.

— D'autres antibiotiques ont été utilisés tels que l'érythromycine, l'oléandomycine, la spiramycine, la streptomycine et la kanamycine : aucun n'a l'efficacité des tétracyclines et du chloramphénicol, mais l'association avec eux peut être bénéfique. La streptomycine, peu active seule in-vivo, a un pouvoir de potentialisation.

— Donc, dans un cas de Brucellose aiguë, on emploie classiquement 2,25 à 3 g. par jour de tétracyclines per os associée à une injection intra-musculaire de 1 g. de streptomycine par jour pendant 21 jours à 30 jours.

RENOUX, pour éviter les rechutes, préconise trois semaines de traitement, 15 jours de repos thérapeutique et 10 nouveaux jours de traitement.

Si la Brucellose est focalisée subaiguë, l'administration devra durer de 6 semaines à 3 mois.

b) **Vaccination intraveineuse pyrétogène.**

On utilise un vaccin préparé à partir de Brucella melitensis et abortus tués par la chaleur. On pratique une injection intraveineuse de 1/10° de ml qui donne un choc fébrile en quelques heures. Le maximum est atteint en 8 heures avec une température supérieure à 40 °C et l'évolution se fait en 24 heures, quelquefois 36 heures. L'injection est répétée tous les 3 ou 4 jours à des doses progressives.

L'intérêt de cette méthode est qu'elle évite les convalescences traînantes asthéniques et réduit le nombre des rechutes. Elle est surtout indiquée dans les cas de localisation ostéo-articulaires. L'effet antalgique obtenu est supérieur à celui des antiinflammatoires. Elle est cependant contre-indiquée quand il y a altération forte d'une fonction viscérale.

c) **Corticothérapie.**

Elle est indiquée, associée à l'antibiothérapie, dans certaines atteintes viscérales, en particulier spléniques et hépatiques. Elle n'est pas souhaitable dans les formes communes car son action immunodépressive favorise les rechutes. RENOUX préconise une corticothérapie éclair à l'aide de 40 mg de cortisone par jour, les 2 premiers jours du traitement.

d) **Vitaminothérapie B et C.**

2) BRUCELLOSE CHRONIQUE.

A ce stade, les antibiotiques sont inefficaces même associés aux corticoïdes, du moins par la voie générale. S'il existe des méfaits locaux du foyer bactérien, on peut envisager sa suppression par intervention chirurgicale.

En cas de syndrome général de la Brucellose chronique à prédominance asthénique, il faut avoir recours à une désensibilisation spécifique. Les antigènes utilisés sont la mélitine, l'abortine, les broyats et filtrats de culture, les extraits phénol insolubles ou les stock vaccins, administrés par les voies digestives, intradermiques, sous-cutanées et intramusculaires. La voie veineuse est à proscrire car elle peut donner de graves accidents allergiques.

D'après BERTRAND (3), 2 méthodes sont en pratique utilisées :

— administration de mélitine per os : c'est la méthode la plus douce. On fait prendre au malade 1, 2, puis 3 ampoules de 2 ml chaque matin à jeûn pendant 2 mois, en augmentant la dose tous les 20 jours.

— Fractions protéiques purifiées par la voie intradermique ou sous-cutanée : méthode mise en pratique si les résultats de la première se révèlent insuffisants. Il faut tout d'abord tester la puissance réactogène du sujet par 4 intradermoréactions, puis on le désensibilise en suivant une graduation très progressive. Cette méthode, contrairement à la première, entraîne une élévation des anticorps sériques.

CONCLUSION

Le vétérinaire s'infecte de Brucellose principalement en pratiquant l'obstétrique, la contamination s'opérant par contact, les germes contenus dans l'avorton ,et les enveloppes issus des femelles infectées empruntant la voie transcutanée. La contagion du praticien est pratiquement inéluctable ; la recherche des témoins de l'infection par les différents examens de laboratoire montre que la majorité des vétérinaires français « ont été ou seront brucelliques ». L'apparition simultanée ou différée des signes cliniques de la maladie n'est pas obligatoire : il existe des formes inapparentes à symptomatologie totalement silencieuse ou cachées sous l'apparence d'affections banales de type grippal. C'est pendant les épidémies de grippe qu'un grand nombre de vétérinaires découvrent leur infection brucelique.

En second lieu, il existe des formes latentes dans lesquelles les symptômes n'apparaissent qu'après un temps plus ou moins long succédant à la mise en évidence de la sérologie positive.

Le problème de la contamination de ces individus particulièrement exposés et qui ne peuvent que très difficilement avoir recours à une phrophylaxie sanitaire efficace se pose avec d'autant plus d'acuité qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin qui ait donné satisfaction pour l'homme. L'éradication de la Brucellose chez le vétérinaire est de ce fait conditionnée par son éradication chez l'animal, ce pourquoi certaines mesures sont d'ores et déjà mises en œuvre.

Le second problème posé est celui de l'opportunité du traitement dont nous avons vu l'efficacité dans les cas de Brucellose aiguë. Si celui-ci s'impose quand il existe des signes cliniques de la maladie, ses inconvénients pour le sujet, son prix, sa durée et l'immobilisation qu'il impose justifient

les hésitations de sa mise en œuvre dans les formes inapparentes. Nous pouvons bien sûr craindre que cette forme inapparente ne soit en réalité qu'une forme latente. En fait, la distinction présente peu d'intérêt sur le plan pratique : une forme latente se manifestera cliniquement tôt ou tard et ne se différenciera que bien difficilement de la réinfectiton qui peut de produire chaque jour.

Notre opinion est que le vétérinaire, vivant en permanence à la source du contage, ne devra suivre un traitement que s'il présente des symptômes d'une Brucellose dont le diagnostic est bien établi. Dans le cas contraire, il lui appartiendra de solliciter les examens médicaux périodiques visant à rechercher les différentes formes de la Brucellose chronique, dont les épreuves sérologiques confirmeront le diagnostic.

VU : le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur :

P. SAURAT

VU : Le Directeur
de l'Ecole Vétérinaire :

R. FLORIO

VU : Le Président de la Thèse :

ARMENGAUD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, le 20 avril 1971
Le Président de l'Université
Paul Sabatier

L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1 — BAYON N. : Données nouvelles sur la Brucellose. G.M. de France, Tome 76, num. 4 du 5-2-1969.

2 — BELLON P. : Notions épidémiologiques sur la zoonose brucellique. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Octobre 1967. Toulouse.

3 — BERTRAND A. : Encyclopédie médico-chirurgicale, Maladies infectieuses, Brucellose. Edit. Techniques, Paris.

4 — BRODIGAN M., McDIARMID A., MANN P.G. and SKONE J.-F. : Brucellosis : An Island epidemiological study. Brit. Méd. J., 1961, **2,** 1393.

5 — CANTALOUBE P. : La fièvre de Malte en France. Maloine, Edit. Paris, 1911.

6 — CARRERE L., ROUX J. et QUATREFAGES H. : La Vaccination humaine contre la Brucellose.

7 — McDEVITT D.G. : J. Hyg., Camb. 1970, **68,** 173.

8 — DUBOIS Ch et SOLLIER N. : Ann. Inst. Pasteur, 1930, **45,** 596.

9 — DUBOIS Ch. et SOLLIER N. : Bull. Acad. Méd. 1930, **103,** Num 13

9 — (bis) GALTIER M. : Comparaison entre anticorps agglutinants et fixant le complément au cours de la Brucellose humaine. Thèse de doctorat Méd., Toulouse. 1967.

10 — GERAL M.F., LASSERRE J., SAURAT P., LAUTIE R. et CHANTAL J. : Enquête sérologique sur l'infection brucellique des étudiants vétérinaires toulousains. Rev. Méd. Vét., 1968, **119,** 1005.

11 — GERAL M.F., LASSERRE J., SAURAT P., LAUTIE R. et CHANTAL J. : L'infection brucellique des étudiants vétérinaires toulousains. Rev. Méd. Vét., 1971 (à paraître).

12 — GORET P., GROLLET L., PILET Ch. et DUMONTEIL Cl. : Evolution des anticorps brucellique chez les étudiants de l'Ecole d'Alfort. Bull. Nat. Méd., 1960, **144,** 36.

13 — HARDY A.V., JORDAN C.F., BORTS I.H. et HARDY G.C. : Nat. Inst. Health Bull., num. 158, 1930.

14 — HOFMANN W. : Praxis, 1953, 221.

15 — HORROCKS : Rep. Med. Fewer, 1905, **1,** 5.

16 — HUDDLESON I.F. et JOHNSON H.W. : J. Amer. Med. Assoc. 1930, **94,** 1905.

17 — KEHL W.R., COHLAN J.D., PAYNE D.J.H. and ROBERTSON L. : Chronic brucellosis in the practising veterinary surgeons. Vet. Rec., 1966. **79,** 602.

18 — KLIMMER : Revue vétérinaire de Berlin, 1932, 87.

19 — KNOTH M. : Dent. tierâzte. Woch, 1930, **38,** 822.

20 — KORIM P. : A contribution to brucellosis in veterinarians. Casopis Ceskoslov Vet., 1949, **4,** 201.

21 — LAGRANGE E. et LAGRANGE M.T. : La fièvre ondulante en Eure-et-Loire. C. R. Soc. Biologie, 1934, **116,** 1242.

22 — LIVE I. : Bull. Org. Mond. Santé, 1958, **19,** 197.

23 — LIVE I. et WOLF B. : Amer J. Publ. Health, 1960, **50,** 966.

24 — MANNINGER R. et MOCSY J. : Traité des maladies internes des animaux domestiques. Tome I. Vigot Fres Edit.

25 — MELNOTTE P., SENAULT R., FOLIGUET J.M. et MASSON R. : L'endémie brucellique dans un secteur rural mosellan. Concours Méd., 1961, **83**, 2, 746.

26 — MORSE E.V., ALLEN V., et WORLEY G. : Brucellosis and Leptospirosis serological test result on serums of Wisconsin Veterinarians. J. Am Vet. Méd. Ass., 1955, 126, **934**, 59.

27 — NICOLLE C., et CONSEIL E. : Compte rendu de la société de Biologie. 1909, **67**, 267.

28 — NOURRAIN G. : Une enquête sur les brucelloses latentes. Thèse pour le doctorat en Méd., Tours, 25 juin 1969.

29 — PARNAS J., KRUGER W., TOPPICH E. : Die Brucellose des menschen. Berlin, Veb. Verlag volk und gesundheit, 1966, 182.

30 — PARNAS J., KRUGER W., TOPPICH E. : Die Brucellose des menschen. 1° vol. Berlin, veb Verlag volk und Gesunheit, 1966, 176.

31 — PARNAS J. : Brucellosa Warszawa. 1956.

32 — PARNAS J. : La prophylaxie de la Brucellose humaine à l'aide du vaccin vivant.

33 — PILET Ch. et BOURDON J.-L. : Sur la transmission des brucelloses animales à l'homme. Les cahiers de Médecine vétérinaire, 1965, vol. XXXIV, **1**, 3-21.

34 — PILET Ch. et GORET P. : L'infection brucellique chez les vétérinaires français. Etude épidémiologique et statistique. Rec. Méd. Vét., 1962, **138**, 1095.

35 — RENOUX G. : Transmission de la Brucellose à l'homme. Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1959, **36**, 77-121.

35 — (bis) RENOUX G. : Diagnostic, traitement et prophylaxie de la Brucellose de l'homme. Gazette Méd. de France, T. 1, 1964, num. 4.

36 — ROSSI P. : Brucelloses et vétérinaires. C.R. Soc. Biologie, 1935, 118, 1053.

37 — ROUX J. : Epidémiologie actuelle des Brucelloses en France. Rev. d'Hyg. et de Méd. Soc., 1961, **9**, 507.

38 — ROUX J. et SERRE A. : La vaccination dans la prophylaxie des Brucelloses humaines.

39 — ROZIER J. : Salubrité des viandes bovines brucelliques. Annales de la Société d'hygiène de langue française, 1968, T. 1, **4**, 33-36.

40 — SCHNURREMBERGER P.R., HELVIG J.H. and BASHE W.J. : The incidence of zootic infections in veterinary students. J. Am. Vet. Med. Ass., 1964, **144**, 384.

41 — SCHNURREMBERGER P.R., MASTERSON R.A. and RUSSEL J.H. : Serologic survey for selected zoonoses in Ohio veterinarians. J. Am. Vet Med. Ass., 1964, **144**, 381.

42 — SHAW : Rep. Comm. Med. Fewer, 1903, **3**, 43.

43 — THOMSEN A.J. : J. Infect. Dis., 1931, **48**, 484.

44 — VERSILOVA P.A. et GOLUBEVA A.A. : Z. Mikrobiol, 1956, 27, num. 11 64-69.

45 — WILSON G.S. : Latent Brucella infections in veterinarians. Vet. Rec., 1932, **12**, 1240.

46 — ZDRDOWSKI P., Mme VERCHILOVA P. et Mme KOTLAROVA H. : Rev. Immunol. 1950, **20**, 85-89.